

COMMENT J'EXPLORE....

Une valeur élevée de calcitonine ?

E. RIKIR (1), H. VALDES-SOCIN (2), L. VROONEN (3), A. DALY (3), A. THIRY (4), M. MEURISSE (5),
A. BECKERS (6)

RÉSUMÉ : Cet article rapporte le cas d'un cancer pulmonaire qui s'accompagne d'une valeur élevée de calcitonine chez un patient porteur d'un goître; il soulève la difficulté du diagnostic différentiel entre cancer médullaire de la thyroïde (CMT) et tumeur neuroendocrine avec libération ectopique de calcitonine.

Il rappelle d'abord le rôle physiologique de la calcitonine; il présente ensuite les différents tests diagnostiques à réaliser face à une hypercalcitoninémie ainsi que leurs interprétations.

MOTS-CLÉS : *Calcitonine - Cancer médullaire de la thyroïde - Diagnostic - Tumeur neuroendocrine*

HOW DO YOU INVESTIGATE AN ELEVATED CALCITONIN LEVEL ?

SUMMARY : This article describes a case of lung cancer with associated hypercalcitoninemia in a man with a goitre. The case raises the problem of the differential diagnosis between medullary thyroid carcinoma and a neuroendocrine neoplasm with ectopic calcitonin secretion.

The article first reviews the physiology of calcitonin, then outlines the diagnostic tests that are required to investigate hypercalcitoninemia and finally discusses the interpretation of test results.

KEYWORDS : *Hypercalcitoninemia - Medullary thyroid carcinoma - Neuroendocrine tumor*

INTRODUCTION

La calcitonine, hormone hypocalcémisante isolée pour la première fois chez le saumon en 1961 (1) est, chez l'homme, libérée essentiellement par les cellules C de la glande thyroïde.

L'élévation du taux sérique de calcitonine n'entraîne aucune manifestation clinique; c'est généralement lors de la réalisation d'un bilan thyroïdien que celle-ci sera mise en évidence. Comme le démontre le cas clinique relaté ci-après, le diagnostic différentiel des hypercalcitoninémies n'est pas toujours aisé. C'est pourquoi cet article tente d'élaborer une démarche afin de gérer au mieux une telle situation.

CAS CLINIQUE

Un homme de 74 ans, ancien fumeur, inquiété par une perte de poids de dix-sept kilos sur une période de plus ou moins un an, consulte son médecin traitant. L'anamnèse ne révèle aucun symptôme, mais, en raison de l'existence d'un goître connu depuis 17 ans, le généraliste demande un avis endocrinologique. L'examen clinique confirme la présence d'un goître plongeant, sans adénopathies cervicales.

Les résultats de la biologie montrent des taux d'hormones thyroïdiennes normaux, une thyroglobuline élevée à 295 ng/ml (valeur normale inférieure à 60 ng/ml). La TSH est diminuée à 0,11 µU /ml et non stimulable après le test à la TRH, suggérant une hyperthyroïdie infraclinique. La calcitonine s'élève à 373 pg/ml

(valeurs normales entre 0-10 pg/ml), et l'antigène carcino-embryonnaire (CEA) à 9,5 ng/ml (valeurs normales entre 0-5 ng/ml). Le dosage des catécholamines urinaires étant normal, il permet d'exclure *a priori* une néoplasie endocrinienne multiple (NEM).

La radiographie du thorax n'identifie pas de lésions pulmonaires.

La scintigraphie thyroïdienne montre un volumineux goître endothoracique hétéromultinodulaire avec une plage hyperfixante médiolobaire droite et une extinction relative du reste du parenchyme.

Un scanner cervical est pratiqué en vue d'une résection du goître pour cancer médullaire de la thyroïde (CMT) probable; il démontre l'existence de nombreuses calcifications dans le goître, l'extension de celui-ci jusqu'à la crosse de l'aorte et un rétrécissement du diamètre de la trachée à 12 mm. Le scanner montre, en outre, une lésion centimétrique au niveau du vertex pulmonaire gauche posant alors le problème du diagnostic différentiel entre une métastase du CMT et une tumeur pulmonaire primitive.

Etant donné la compression trachéale, il est décidé de pratiquer une thyroïdectomie totale et de reporter l'exploration de la lésion pulmonaire après l'intervention. L'examen anatomopathologique de la pièce opératoire atteste la présence d'un carcinome papillaire dans chaque lobe thyroïdien; l'examen immuno-histologique ne démontre pas d'hyperplasie des cellules C, ni de cancer médullaire (Figure 1).

La calcitonine reste élevée à 419,8 pg/ml, la "neuron specific enolase" (NSE) à 13,5 ng/ml (valeur normale inférieure à 12,5 ng/ml), le CEA n'a pas été recontrôlé.

En vue d'une deuxième procédure diagnostique et thérapeutique, un scanner thoracique

(1) Etudiante 4ème doctorat en Médecine, ULg.
(2) Résident spécialiste, Service d'Endocrinologie, (3) Assistant, (4) Chef de clinique-adjoint, Service d'Anatomopathologie, (5) Chef de service, Chargé de cours, Service de Chirurgie Abdominale, Endocrine et de Transplantation, (6) Professeur de Clinique, Chef de service associé, Service d'Endocrinologie, CHU, Sart-Tilman, Liège

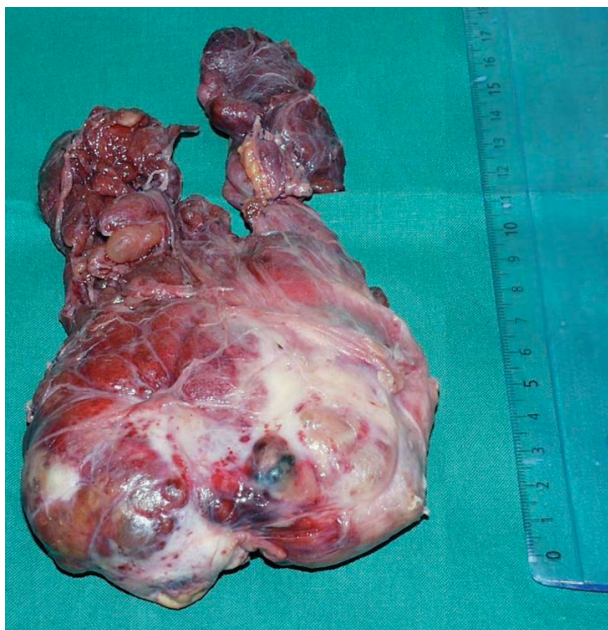


Figure 1 : Pièce de résection chirurgicale: goître thyroïdien multinodulaire de 363 grammes avec hypertrophie symétrique des deux lobes et de l'isthme.

avec coupes fines est réalisé; il confirme la tumeur pulmonaire et atteste la présence d'un envahissement médiastinal. La biopsie endobronchique est négative. Dès lors, on procède à une biopsie transthoracique qui permet de confirmer un carcinome non à petites cellules, moyennement différencié et probablement de type épidermoïde; il ne marque pas la calcitonine à l'examen immuno-histochimique.

Le patient est traité par chimiothérapie : le taux de calcitonine descend à 104 pg/ml. Malgré d'autres cycles de chimiothérapie, le patient décède quelques mois plus tard. La source de calcitonine demeure donc incertaine : soit, le cancer pulmonaire sécrétait la calcitonine à une vitesse telle que le marquage ne pouvait se faire; soit, il libérait un sécrétagogue de la calcitonine; ou enfin, la calcitonine provenait d'une source extrathyroïdienne et extrapulmonaire laissant supposer l'existence d'un troisième processus néoplasique.

DISCUSSION

RAPPEL PHYSIOLOGIQUE

La calcitonine est une hormone polypeptidique de 32 acides aminés dont le gène est situé sur le bras court du chromosome 11 (1). Elle est majoritairement sécrétée par les cellules C de la thyroïde. Celles-ci, d'origine ectodermique, dérivent du corps ultimobranchial et migrent caudalement vers la glande thyroïde pour s'arrêter à la jonction du tiers supérieur et du tiers moyen du corps thy-

roïdien (2); ce qui explique que les tumeurs médullaires productrices de calcitonine se localisent préférentiellement à cet endroit. D'autres tissus sécrètent la calcitonine, tels le poumon et le thymus au sein desquels la présence de cellules C a été démontrée. C'est pourquoi, après thyroïdectomie totale, le taux sérique de calcitonine n'est pas nul (1).

Chez l'être humain, le métabolisme phosphocalcique est gouverné par la parathormone et la vitamine D qui favorisent l'absorption intestinale, la résorption osseuse et la réabsorption rénale du calcium. En cas d'hypercalcémie aiguë, la calcitonine, hypocalcémisante, s'oppose à ces effets (Figure 2). Cependant, ni l'hypercalcitoninémie, ni la déplétion en calcitonine après thyroïdectomie, n'ont de conséquences sur la calcémie.

Le tableau I résume les principaux stimuli sécrétagogues et inhibiteurs de la libération de calcitonine (1).

DÉMARCHE DIAGNOSTIQUE

C'est souvent lors de la réalisation d'un bilan thyroïdien que le médecin sera amené à doser la thyrocalcitonine. Face à une hypercalcitoninémie (valeur supérieure à 10 pg/ml), il convient de s'interroger sur son lien avec la pathologie thyroïdienne à l'origine du dosage et d'envisager d'autres étiologies que le cancer médullaire. Le tableau II reprend les différents diagnostics à considérer dans une telle situation, à savoir les hypercalcitoninémies fonctionnelles parmi lesquelles l'insuffisance rénale chronique et la prise d'inhibiteurs de la pompe à protons (IPP), ensuite les hypercalcitoninémies liées à une hyperplasie des cellules C, enfin le cancer

TABLEAU I: STIMULI SÉCRÉTAGOGUES ET INHIBITEURS DE LA LIBÉRATION DE CALCITONINE.

GHRH : GROWTH HORMONE RELEASING HORMONE

Sécrétagogues

<i>Facteurs hormonaux :</i>	<ul style="list-style-type: none"> - gastrine - cholécystokinine (CCK) - glucagon - sécrétine - GHRH - œstrogène, progestérone
<i>Facteurs physiologiques :</i>	<ul style="list-style-type: none"> - prise d'aliments - lactation et grossesse - stress - hypercalcémie
<i>Facteurs pharmacologiques :</i>	<ul style="list-style-type: none"> - alcool - opioïdes - contraceptifs oraux - Inhibiteurs de la pompe à protons - pentagastrine - hypercalcémie
<i>Inhibiteurs :</i>	<ul style="list-style-type: none"> - Somatostatine et nicotine

TABEAU II : CLASSIFICATION DES HYPERCALCÉTONINÉMIES.
 IPP : INHIBITEURS DE LA POMPE À PROTONS,
 SCLC : SMALL CELL LUNG CANCER

Hypercalcitoninémie	
- fonctionnelle	<ul style="list-style-type: none"> - hypergastrinémie : <ul style="list-style-type: none"> - anémie de Biermer - traitement par IPP - syndrome de Zollinger- Ellison - tumeurs neuroendocrines - hypercalcémie aiguë - insuffisance rénale chronique+dialyse (25%) (5) - autres (tabac, pathologie pulmonaire non tumorale, sepsis, pancréatite aiguë brûlures étendues, grossesse, lactation, prise de contraceptifs oraux)
- associée à une hyperplasie des cellules C (HCC)	<ul style="list-style-type: none"> - stade précancéreux d'un cancer médullaire - chez les porteurs de la mutation RET (6) - thyroïdite d'Hashimoto(20%) (7) - cancer folliculaire(30%) (6) et papillaire (7) - pseudohypoparathyroïdisme et pseudohypoparathyroïdisme primaire (3) - sujets normaux (30%) (8)
- associée à une néoplasie	<ul style="list-style-type: none"> - cancer médullaire (CMT) - tumeurs neuroendocrines bronchiques et TNE-GEP(14%) (4) - SCLC(70%) (3) - autres : cancer du sein, de la prostate, phéochromocytome, myélome

(6) 30 % des sujets normaux ont une HCC mais seulement 5 % d'entre eux ont une réponse à la pentagastrine anormale.
 (7) 20 % des sujets avec thyroïdite chronique ont une HCC et seulement 20 % d'entre eux ont une hypercalcitoninémie.
 (8) 30 % des sujets avec cancer folliculaire ont une HCC mais un certain pourcentage seulement ont une hypercalcitoninémie

médullaire de la thyroïde et les néoplasies neuroendocrines s'accompagnant d'une libération ectopique de calcitonine, soit 14% des tumeurs neuroendocrines (tableau II) (3,4).

Dans tous les cas, le praticien se doit de confirmer ou d'exclure la présence d'un cancer médullaire car ce dernier représente approximativement 10% des cancers thyroïdiens primitifs (9) et est présent chez 1% des individus avec nodule thyroïdien (10); c'est pourquoi le dosage de la calcitonine est recommandé dans l'exploration de tout nodule thyroïdien solide (11).

Mais, le médecin ne doit jamais perdre de vue qu'en dépit de la fréquence du cancer médullaire, d'autres cancers peuvent expliquer une hypercalcitoninémie. Il est essentiel de préciser s'il s'agit du premier ou des seconds, car leurs traitements et leurs pronostics sont différents.

Pour ce faire, nous avons à notre disposition la valeur basale de la calcitonine sérique, le test à la pentagastrine, différents marqueurs tumoraux, la scintigraphie dirigée contre les récepteurs de la cholécystokinine B (CCK-B), enfin l'échographie thyroïdienne et la ponction cyto-

a) La valeur basale de la calcitonine sérique

Une valeur inférieure à 10 pg/ml est considérée comme normale: elle, est en moyenne, plus élevée chez l'homme (12) vu le plus grand nombre de cellules C dont dispose ce dernier (6).

Une élévation modérée de la calcitonine basale correspond, le plus souvent, à une hypercalcitoninémie fonctionnelle, mais nécessite néanmoins une surveillance par répétition du dosage (3).

Une valeur supérieure à 35 pg/ml indique la présence probable d'un CMT, ou, dans de rares cas, la présence d'une tumeur à libération ectopique de calcitonine.

Ainsi, la calcitonine sérique s'avère le meilleur paramètre pour dépister un cancer médullaire; d'autant que l'importance de son élévation est proportionnelle à la taille de la tumeur (13). Toutefois, si elle représente le marqueur le plus sensible du cancer médullaire. La valeur basale de la calcitonine sérique n'en est absolument pas spécifique.

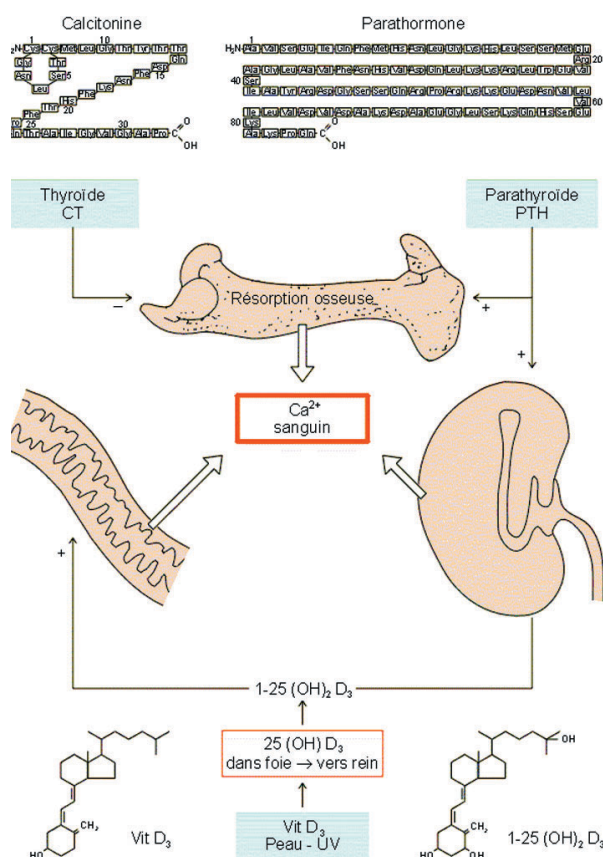


Figure 2 : Métabolisme phosphocalcique : la parathormone favorise la réabsorption rénale de calcium et la résorption osseuse. La calcitonine a l'effet inverse.(<http://www.ulg.ac.be>)

b) Le test à la pentagastrine

Ce test est recommandé lorsque la calcitonine basale se situe entre 10 et 35 pg/ml (13). Son principe consiste en l'administration de 0,5 µg/kg de pentagastrine qui force la libération de calcitonine. La pentagastrine est diluée dans 5 ml de sérum physiologique et injectée par voie intraveineuse lente pendant trois minutes. Il est indispensable que le patient soit à jeun depuis 12 heures et n'ait pas fumé puisque ces deux facteurs modifient le taux sérique de calcitonine. La calcitonine sérique est dosée aux temps t-5, t0, t3, t5, t10 minutes (3). En raison des effets secondaires déplaisants de la pentagastrine (nausée, gêne abdominale et sensation de chaleur), l'oméprazole peut être utilisé comme alternative même s'il provoque un pic moins élevé de calcitonine (14).

Chez l'adulte sain, le pic de calcitonine doit être inférieur à 30 pg/ml. Chez l'individu de moins de vingt ans, le pic normal est inférieur à 15 pg/ml. Notons que le pic de calcitonine chez l'homme est supérieur à celui de la femme (13). En cas d'élévation modérée de la calcitonine basale (hypercalcitoninémie fonctionnelle), le pic est généralement inférieur à 50 pg/ml.

Un pic de calcitonine supérieur à 100 pg/ml est pathologique et signifie la haute probabilité d'un CMT (3); un pic supérieur à 200 pg/ml a une valeur prédictive positive de 100% (15). Quant aux tumeurs avec libération ectopique de calcitonine, ainsi que l'ont démontré Samaan et coll. en 1980 pour les cancers mammaires et pulmonaires (16), elles ne répondent pas, ou peu, au test à la pentagastrine; dans ce cas, le pic de calcitonine est généralement de 30 à 50 pg/ml (17).

Toutefois, la littérature scientifique relate des situations contredisant le raisonnement qui précède. Elle fait notamment état de deux tumeurs neuroendocrines gastroentéropancréatiques (TNE-GEP) libérant de la calcitonine, qui, après stimulation par la pentagastrine, présentaient un taux de calcitonine aussi élevé que les CMT (18). Par ailleurs, on peut observer des réponses supérieures à 100 pg/ml dans de simples hyperplasies des cellules C (associées à une thyroïdite chronique, à un goître multinodulaire, à un cancer papillaire) (13), ainsi qu'en cas d'insuffisance rénale chronique. Il faut savoir que 25% des patients dialysés pour insuffisance rénale chronique ont une calcitonine basale supérieure à 20 pg/ml, et 11,5% d'entre eux ont un test à la pentagastrine anormal (5).

Dès lors, ce test peut se révéler utile pour différencier CMT et TNE-GEP s'accompagnant

d'une libération ectopique de calcitonine, mais ne nous permet pas de discriminer avec une certitude absolue les deux types de cancers (3).

c) Les marqueurs tumoraux plasmatiques des tumeurs neuroendocrines

Dans le CMT, le CEA peut être élevé, mais sa sensibilité est de 30% et sa spécificité est encore plus faible; dès lors, il n'a qu'une valeur indicative dans le diagnostic, mais sera davantage utilisé dans le suivi postopératoire (13). Son augmentation, coïncidant avec une diminution de la calcitonine sérique, signifie une différenciation du cancer médullaire et une augmentation de son agressivité (19). L'élévation du CEA peut également être observée dans les cancers pulmonaires et les TNE-GEP qui entrent dans le diagnostic différentiel des hypercalcitoninémies.

La chromogranine A (CgA) (valeur normale inférieure à 100 ng/ml) est un peptide présent dans les granules de sécrétion de toutes les tumeurs neuroendocrines; elle est augmentée dans 50% des cas de ces tumeurs et son degré d'élévation est proportionnel à la masse tumorale. Sa spécificité et sa sensibilité sont supérieures à celles de la NSE et de la sous-unité α de la glycoprotéine humaine (GP α). A l'heure actuelle, elle apparaît comme un outil précieux dans le diagnostic et le suivi des tumeurs neuroendocrines (20).

Quant à la NSE, son augmentation est présente dans 43% des tumeurs neuroendocrines et marque souvent la présence de tumeurs faiblement différenciées, plus particulièrement de cancers pulmonaires à petites cellules (SCLC) (sensibilité de 74%) (20).

La GPA s'élève dans 24% des tumeurs neuroendocrines, mais n'augmenterait que très rarement en cas de CMT, ce qui pourrait constituer un élément de diagnostic différentiel (20).

En dépit de leur intérêt, aucun des ces trois marqueurs n'a une spécificité et une sensibilité suffisantes pour être utilisé dans des procédures de dépistage des tumeurs neuroendocrines (19). Ils n'ont qu'une utilité relative pour établir le diagnostic différentiel entre CMT et TNE-GEP avec libération ectopique de calcitonine.

d) La scintigraphie dirigée contre les récepteurs au CCK-B

Près de 92% des CMT expriment le récepteur au CCK-B et ce, de manière suffisamment importante pour rendre possible des applications pratiques : scintigraphie et radiothérapie ciblées contre ce récepteur. Par contre, les TNE-GEP n'expriment qu'occasionnellement ce récepteur,

mais expriment davantage le récepteur à la cholestérolkinine A (CCK-A) (38%) et le récepteur à la somatostatine. Sur base de cette différence, il nous sera peut-être possible à l'avenir de discriminer CMT et tumeur neuroendocrine à libération ectopique de calcitonine (21).

e) L'échographie thyroïdienne et la cytoponction à l'aiguille fine

Face à une hypercalcitoninémie en présence d'une affection thyroïdienne connue, l'échographie thyroïdienne et la ponction cytologique peuvent être d'un grand secours pour établir le diagnostic différentiel entre, d'une part, un CMT et, d'autre part, une TNE-GEP s'accompagnant d'une libération ectopique de calcitonine.

La présence d'un nodule hypoéchogène et mal délimité ainsi que l'existence d'adénopathies satellites sont deux éléments échographiques en faveur d'un CMT. Toutefois, l'existence d'un nodule d'aspect échographique bénin n'exclut pas le diagnostic d'un CMT (13).

S'il s'agit d'une TNE-GEP, l'échographie montrera les éventuelles anomalies liées à la pathologie thyroïdienne à l'origine du dosage.

En cas de CMT, la cytoponction à l'aiguille permettra le plus souvent d'identifier des cellules néoplasiques. La présence simultanée de cellules rondes, polygonales et en fuseau dans un stroma amyloïde est caractéristique de ce cancer (13). Il est important de souligner qu'une cytoponction négative n'exclut en aucun cas le diagnostic de CMT. Dans le cas d'une TNE-GEP, la cytoponction est toujours négative sauf si, exceptionnellement, la tumeur a métastasé dans la thyroïde.

Avant de traiter un CMT ou une tumeur avec libération ectopique de calcitonine, il est primordial d'en déterminer l'extension puisqu'elle va conditionner la prise en charge du patient et le pronostic.

Pour le cancer médullaire, le bilan comprendra un dosage des catécholamines urinaires afin d'exclure *a priori* un phéochromocytome (NEM) et un scanner thoracoabdominal. Plusieurs études ont tenté de préciser la place à réserver au PETscan; on sait, dès à présent, qu'associé au CTscan et à la résonance magnétique nucléaire (RMN), il s'avère particulièrement utile dans la détection de métastases peu différenciées. Il est assurément supérieur à la scintigraphie à l'octréotide (22, 23) puisque, lors du processus de différenciation tumorale, les cellules perdent la capacité d'exprimer le récepteur à la somatostatine, mais augmentent l'expression du transporteur de glucose GLUT-1 à

leur surface. Comme on sait aujourd'hui que le CMT exprime le récepteur au CCK-B, on peut aussi envisager une scintigraphie ciblée contre ce récepteur (21).

Dans le cas de tumeurs à libération ectopique de calcitonine, avant même de réaliser le bilan d'extension, il est impératif de les localiser : il s'agit, le plus souvent, d'une origine pulmonaire ou pancréatique qu'un scanner thoracoabdominal et une scintigraphie à l'octréotide peuvent aider à préciser; en effet, 80-90% des tumeurs neuroendocrines expriment ce récepteur. S'il s'agit d'une localisation pancréatique, une échoendoscopie couplée à une biopsie sera réalisée (sensibilité et spécificité supérieures à 80%). S'il s'agit d'une localisation pulmonaire, une échofibroscopie couplée à une biopsie transbronchique sera nécessaire (sensibilité et spécificité supérieures à 80%). Quant au PET scan, son rôle reste à confirmer dans la mesure où les tumeurs différenciées ne captent pas le fluorodéoxyglucose, ce qui restreint son champ d'action aux rares tumeurs neuroendocrines peu différenciées. Néanmoins la mise au point récente du traceur 5-hydroxytryptophane (5-HTP) couplé au carbone 11 (¹¹C) paraît plus sensible que le CT scan et la scintigraphie à l'octréotide dans la détection de petites tumeurs neuroendocrines, et ouvre ainsi de nouvelles perspectives (24).

TRAITEMENT ET PRONOSTIC

Au vu du diagnostic et du bilan, le médecin décide du traitement. Une thyroïdectomie totale avec curage ganglionnaire bilatéral de principe s'impose en cas de CMT; pour le traitement des tumeurs neuroendocrines à libération ectopique de calcitonine, le médecin peut dorénavant se référer aux "guidelines" publiées en juin 2004 par le "Nordic Neuroendocrine Tumor Group" (24).

Le pronostic des cancers médullaires est de 86% de survie à 5 ans (13). Il semblerait que le pronostic des tumeurs neuroendocrines soit plus sombre : 80% de survie à 5 ans pour une tumeur pancréatique; entre 10 et 79 %, selon l'histologie, pour les tumeurs pulmonaires (24).

CONCLUSION

Parti d'un cas clinique, cet article a mis en lumière toute la complexité du diagnostic différentiel des hypercalcitoninémies et, plus particulièrement, la difficulté de distinguer cancer médullaire et tumeur à libération ectopique de calcitonine. Ce diagnostic, aussi malaisé soit-il à

établir, s'avère important puisque traitement et pronostic sont différents.

A cet effet, le médecin dispose d'une batterie de tests, mais aucun, du moins à l'heure actuelle, ne peut lui garantir un diagnostic de certitude.

BIBLIOGRAPHIE

1. Azria M.— *The Calcitonins' Physiology and Pharmacology*. Ed Karger, 1989, 21-42.
2. Larsen William J.— *Embryologie Humaine*. De Boeck Université, 1996, 334-339.
3. Niccoli P, Conte-Devolx B, Lejeune PJ, et al.— Les hypercalcitoninémies en dehors des cancers médullaires de la thyroïde. *Ann Endocrinol*, 1996, **57**, 15-21.
4. Baudin E, Bidart J-M, Rougier P, et al.— Screening for multiple endocrine neoplasia type 1 and hormonal production in apparently sporadic neuroendocrine tumors. *JCEM*, 1999, **84**, 69-75.
5. Niccoli P, Brunet P, Roubicek C, et al.— Abnormal basal and pentagastrin response in patients with chronic renal failure on maintenance hemodialysis. *Eur J Endocr*, 1995, **132**, 75-81.
6. Saint-André JP, Guyétant S.— Hypercalcitoninémies non tumorales. Anatomie pathologique. *Ann Endocrinol*, 1996, **57**, 23-26.
7. Guyétant S, Wion-Barbot N, Rousselet M-C, et al.— C-cell hyperplasia associated with chronic lymphocytic thyroiditis: a retrospective quantitative study of 112 cases. *Human Pathology*, 1994, **25**, 514-520.
8. Guyétant S, Rousselet M, Durigon M, et al.— Sex-related C cell hyperplasia in the normal human thyroid: a quantitative autopsy study. *J Clin Endocrinol Metab*, 1997, **82**, 42-47.
9. Hennen G.— *Endocrinologie*. Sciences médicales série Claude Bernard. De Boeck Université, 2001, 478-488.
10. Karges W, Dralle H, Raue F, et al.— Calcitonin measurement to detect medullary thyroid carcinoma in nodule goiter: German evidence-based consensus recommendation. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 2004, **112**, 52-58.
11. Karanikas G, Moameni A, Poetzi C, et al.— Frequency and relevance of elevated calcitonin levels in patients with neoplastic and nonneoplastic thyroid disease and in healthy subjects. *J Clin Endocrinol Metab*, 2004, **89**, 515-519.
12. Fischer J.A, Dambacher MA.— Le dosage de la calcitonine humaine par voie radioimmunologique. *Biomed Pharmacother*, 1984, **38**, 255-257.
13. Modigliani E, Frane B, Niccoli-Sire P.— Diagnosis and treatment of medullary thyroid cancer. *Baillière's Clinical Endocrinol Metabol*, 2000, **14**, 631-649.
14. Vitale G, Ciccarelli A, Caraglia M, et al.— Comparison of two provocative tests for calcitonin in medullary thyroid carcinoma: omeprazole vs pentagastrin. *Clin Chem*, 2002, **48**, 1505-1510.
15. Iacobone M, Niccoli-Sire P, Sebaq F, et al.— Can sporadic medullary thyroid carcinoma be biochemically predicted ? Prospective analysis of 66 operated patients with elevated serum calcitonin levels. *World J Surg*, 2002, **26**, 886-890.
16. Samaan NA, Castillo S, Schultz PN, et al.— Serum calcitonin after pentagastrin stimulation in patients with bronchogenic and breast cancer compared to that in patients with medullary thyroid carcinoma. *JCEM*, 1980, **51**, 237-241.
17. Cabaret V, Delobelle-Deroide A, Vilain MO, Lecomte-Houcke M.— Métastases ganglionnaires révélatrices d'un carcinome extra-thyroïdien à calcitonine. *Ann Pathol*, 1994, **14**, 28-31.
18. McLeod MK, Vinik AI.— Calcitonin immunoreactivity and hypercalcitoninemia in two patients with sporadic, nonfamilial, gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Surgery*, 1992, **111**, 484-488.
19. Lamberts SW, Hofland LJ, Nobels FR.— Neuroendocrine tumor markers. *Frontiers Neuroendocrinol*, 2001, **22**, 309-339.
20. Nobels FR, Kwekkeboom DJ, Coopmans W, et al.— Chromogranin A as serum marker for neuroendocrine neoplasia comparison with neuron-specific enolase and the alpha-subunit glycoprotein hormones. *J Clin Endocrinol Metab*, 1997, **82**, 2622-2628.
21. Reubi JC.— CCK receptors in human neuroendocrine tumors: Clinical implications. *Scand J Clin Lab Invest*, 2001, **61**(Suppl 234), 101-104.
22. Zhuang H, Kumar R, Mandel S, Alavi A.— Investigation of thyroid, head, and neck cancers with PET. *Radiol Clin North Am*, 2004, **42**, 1101-1111.
23. Gotthardt M, Battmann A, Hoffken H, et al.— 18F-FDG PET, somatostatin receptor scintigraphy, and CT in metastasis medullary thyroid carcinoma: a clinical study and a analysis of the literature. *Nucl Med Commun*, 2004, **25**, 439-4.
24. Oberg K, Astrup L, Eriksson B, et al and Nordic NE Tumor Group.— Guidelines for management of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors (including bronchopulmonary and thymic neoplasms). Part I-general overview. *Acta Oncol*, 2004, **43**, 617-625.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Pr. A. Beckers, Service d'Endocrinologie, CHU, Sart-Tilman, 4000 Liège